

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Mirta Zalar

**Ponavljajuće autoimune bolesti nakon
transplantacije jetre**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2014.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Mirta Zalar

**Ponavljajuće autoimune bolesti nakon
transplantacije jetre**

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2014.

Ovaj diplomski rad izrađen je u KB Merkur, na Klinici za unutarnje bolesti, pod vodstvom doc.dr.sc. Anna Mrzljak, dr.med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2013./2014.

Popis i objašnjenje kratica korištenih u radu:

AAA- antiaktinska antitijela

AASLD- *American Association for the Study of Liver Diseases*

ASGPR- asijaloglikoproteinski receptor

AIH- autoimuni hepatitis

ALC- *antibodies to liver cytosol*

ALKM- *autoantibodies against liver-kidney microsomes*

ALP- alkalna fosfataza

AMA- antimitohondrijska antitijela

ANA- antinuklearna antitijela

EASL- *European Association for the Study of the Liver*

ERCP- endoskopska retrogradna kolangiopankreatografija

ESLD- *end-stage liver disease*

GGT- gama-glutamil transferaza

HE- hemalaun eozin

INR- *international normalised ratio*

LP- *liver-pancreas antigen*

MELD- *Model of End Stage Liver Disease*

MRCP- *Magnetic Resonance CholangioPancreatography*

pANCA- perinuklearna antineutrofilna citoplazmatska antitijela

pAIH- ponavljajući autoimuni hepatitis

pPBC- ponavljajuća primarna bilijarna ciroza

pPSC- ponavljajući primarni sklerozirajući kolangitis

PBC- primarna bilijarna ciroza

PSC- primarni sklerozirajući kolangitis

PTC- perkutana kolangiografija

SLA- *soluble liver antigens*

SMA- *smooth muscle antibodies*

TJ- transplantacija jetre

UC- ulcerozni kolitis

Sadržaj:

1. Sažetak

2. Summary

3. Uvod.....	1
4. Autoimune bolesti jetre.....	2
4.1. Primarna bilijarna ciroza.....	3
4.2. Primarni sklerozirajući kolangitis.....	6
4.3. Autoimuni hepatitis.....	10
4.4. Sindromi preklapanja.....	13
4.4.1. Autoimuni hepatitis/primarna bilijarna ciroza.....	13
4.4.2. Autoimuni hepatitis/primarni sklerozirajući kolangitis.....	14
5. Transplantacija jetre.....	16
6. Povratak osnovne bolesti nakon transplantacije jetre.....	19
6.1. Ponavljajuća primarna bilijarna ciroza.....	19
6.2. Ponavljajući primarni sklerozirajući kolangitis.....	21
6.3. Ponavljajući autoimuni hepatitis.....	24
7. Zaključak.....	27
8. Zahvale.....	28
9. Literatura.....	29
10. Životopis.....	32

1. SAŽETAK

Ponavljajuće autoimune bolesti nakon transplantacije jetre

Mirta Zalar

Transplantacija jetre uspješna je metoda liječenja bolesnika u terminalnoj fazi autoimunih bolesti jetre poput primarne bilijarne ciroze, primarnog sklerozirajućeg kolangitisa i autoimunog hepatitisa. Klinička prezentacija autoimunih bolesti jetre je varijabilna, od akutnog jetrenog zatajenja do postupnog razvoja terminalne bolesti jetre i njezinih komplikacija. Indikacije za transplantaciju kod autoimunih bolesti jetre bitno se ne razlikuju od indikacija kod drugih akutnih i kroničnih jetrenih zatajenja. Usprkos dobrim ishodima nakon transplantacije, ponovna pojava bolesti u donorskoj jetri nije rijetkost, te doseže incidenciju do 40%. Dijagnoza ponavljajuće bolesti postavlja se na temelju kombinacije kliničkih, laboratorijskih i morfoloških parametara što ponekad predstavlja izazov s obzirom na entitete specifične toj populaciji, poput akutnog odbacivanja presatka, virusnih bolesti, ali i *de novo* autoimunog hepatitisa. Važnost prepoznavanja ponavljajuće autoimune bolesti jetre u presatku klinički je značajna budući da utječe na pristup kako imunosupresivnog tako i neimunosupresivnog liječenja čime se sprečava ili usporava progresija bolesti i smanjuju potencijalne komplikacije.

Svrha ovog preglednog rada je prikazati dosadašnja saznanja o autoimunim bolestima jetre u kontekstu transplantacije, s osvrtom na incidenciju, rizične čimbenike, dijagnostičke kriterije i terapijske opcije, te prognozu bolesnika nakon transplantacije.

Ključne riječi: autoimune bolesti jetre, primarna bilijarna ciroza, primarni sklerozirajući kolangitis, autoimuni hepatitis, ponavljajuće bolesti

2. SUMMARY

Reccurence of the autoimmune disease after liver transplantation

Mirta Zalar

Liver transplantation is an effective treatment for patients with end-stage autoimmune liver diseases such as primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis and autoimmune hepatitis. Clinical presentation of autoimmune liver diseases varies from acute liver failure to progressive development of end-stage liver disease and its complications. Indications for liver transplantation in autoimmune liver disease do not differ substantially from those used for other acute or chronic liver diseases. Despite the good reported outcomes, the recurrence of autoimmune liver disease is relatively common after liver transplantation, with incidence reaching up to 40%. The combination of clinical, laboratory and morphological tests are required, to establish the diagnosis of recurrent autoimmune diseases, however it may represent a challenge due to specific entities in transplant population such as acute graft rejection, viral hepatitis and even *de novo* autoimmune hepatitis. An awareness of the existence of recurrent autoimmune liver diseases in the allograft has important clinical implications on both immunosuppressive or non-immunosppressive treatment approaches, preventing or decelerating disease progression and reducing potential complications.

The aim of this paper is to review the present knowledge of autoimmune liver diseases within the context of the transplantation, overviewing the incidence, risk factors, diagnostic criteria and treatement options, as well as outcomes for patients after transplantation.

Key words: autoimmune diseases, primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis, autoimmune hepatitis, recurrence

3. UVOD

Pojam autoimune bolesti jetre u širem smislu zahvaća tri dobro definirane bolesti: primarnu bilijarnu cirozu (PBC), primarni sklerozirajući kolangitis (PSC) i autoimuni hepatitis (AIH). Ponekad se u pojedinog bolesnika mogu istodobno naći klinička, histološka i laboratorijska obilježja više autoimunih bolesti odnosno sindrom preklapanja (eng. *overlap syndrome*).

Iako svaka za sebe bolest nije toliko učestala, kao cjelina čine značajnu jetrenu patologiju uzrokujući i do 23% indikacija za transplantaciju jetre (*Manzarebitia & Arvelakis 2012*). S obzirom da se radi o bolestima nejasne etiopatogeneze, nepoznatih rizičnih čimbenika, trenutno raspoloživa konzervativna terapija nije idealna.

Klinički se autoimune bolesti jetre manifestiraju varijabilno, od asimptomatske bolesti, preko fulminantnog akutnog jetrenog zatajenja pa do razvoja ciroze i svih njezinih komplikacija. S progresijom bolesti, pacijenti ulaze u terminalni, ireverzibilni stadij jetrene bolesti gdje transplantacija jetre ostaje jedino terapijsko rješenje.

Transplantacija jetre je danas etablirani medicinski postupak, koji usprkos svojoj složenosti i pratećim komplikacijama znatno produžuje trajanje i kvalitetu života pacijenata u završnom stadiju jetrene bolesti. Unatoč dobrim rezultatima, u značajnom postotku transplantiranih ipak dolazi do povratka osnovne bolesti u donorovoj jetri, često bržeg i agresivnijeg tijeka.

U ovom preglednom radu naglasak je stavljen na povratak autoimune bolesti jetre; ponavljajuću primarnu bilijarnu cirozu (pPBC), ponavljajući primarni sklerozirajući kolangitis (pPSC) i ponavljajući autoimuni hepatitis (pAIH). U radu je prikazana incidencija, dijagnostički kriteriji, rizični čimbenici i terapija ponavljajućih autoimunih bolesti jetre, te značaj povratka bolesti za transplantirani organ i pacijenta.

4. AUTOIMUNE BOLESTI JETRE

Autoimune bolesti jetre su kronične, upalne bolesti jetre karakterizirane cirkulirajućim serumskim organ-specifičnim i organ-nespecifičnim antitijelima. U širem smislu čine ih: primarna bilijarna ciroza, primarni sklerozirajući kolangitis, autoimuni hepatitis, te sindromi preklapanja (eng. *overlap syndrome*). (Tablica 1.) U bolesnika s primarnim sklerozirajućim kolangitisom i primarnom bilijarnom cirozom ciljna stanica cirkulirajućih antitijela je epitel žučnih vodova, dok je kod autoimunog hepatitisa ciljna stanica hepatocit (Hrstić i sur. 2006).

Klinička prezentacija autoimunih bolesti jetre je varijabilna, od fulminantne pojave akutnog zatajenja jetre (primjerice kod autoimunog hepatitisa), preko asimptomatske bolesti, pa do razvoja ciroze i njezinih komplikacija, poput portalne hipertenzije, encefalopatije, ikterusa, ascitesa, hepatorenalnog sindroma i hepatocelularnog karcinoma. U terminalnim ireverzibilnim stadijima ovih bolesti transplantacija jetre ponekad ostaje jedina terapijska opcija.

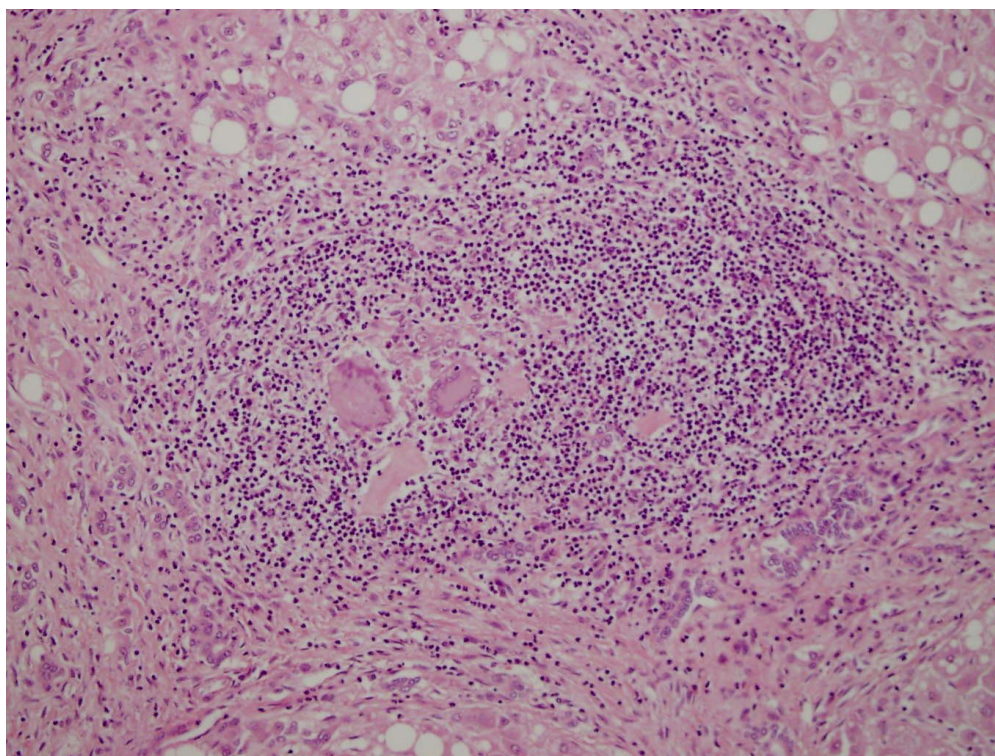
Tablica 1. Serumska antitijela u autoimunim bolestima jetre. (adaptirano prema: Hrstić 2008)

Antitijelo	Bolest
ANA	AIH 1, sindrom preklapanja
SMA	AIH 1, PSC, sindrom preklapanja
ALKM 1	AIH 2
ALC 1	AIH 2
Anti SLA/LP	AIH 1
pANCA	AIH 1, PSC
AMA	PBC
AAA	AIH 1

ANA= Antinuklearna antitijela, AIH= Autoimuni hepatitis, SMA= Antitijela na glatku muskulaturu (eng. *smooth muscle antibodies*), PSC= Primarni sklerozirajući kolangitis, ALKM= Autoantitijela na mikrosome jetre i bubrega (eng. *autoantibodies against liver-kidney microsomes*), ALC= Antitijela protiv jetrenog citosolnog antigena (eng. *antibodies to liver cytosol*), Anti SLA/LP= Antitijela protiv topljivih jetrenih antigena (eng. *soluble liver antigens*) i antigena jetre i gušterače (eng. *liver-pancreas antigen*), pANCA= Perinuklearna antineutrofilna citoplazmatska antitijela, AMA= Antimitohondrijska antitijela, PBC= Primarna bilijarna ciroza, AAA= Antiaktinska antitijela

4.1. PRIMARNA BILIJARNA CIROZA

Primarna bilijarna ciroza (**PBC**) je kronična autoimunosna progresivna kolestatska bolest jetre, obilježena limfocitnom infiltracijom portalnih prostora uz posljedično granulomatozno razaranje intrahepatičkih žučnih vodova. (Slika 1.) Unatoč imenu, sama se ciroza zapravo razvija tek u zadnjem stadiju bolesti (Gašparov i sur. 2011).



Slika 1. PBC. (HE, 20X) Portalna upala s razorenim žučnim vodovima oko kojih se nalaze epitelioidni granulomi s multinuklearnim orijaškim stanicama. (Ljubaznošću doc.dr.sc. Škrtić A, KB Merkur, Zagreb, PHD#7153-13)

Epidemiologija. U skladu s većinom autoimunih bolesti, PBC zahvaća u 95% slučajeva žene. Gotovo nikada se ne pojavljuje u djetinjstvu, prosječna dob postavljanja dijagnoze je između 30 i 65 godina (Kaplan & Gershaw 2005). Procijenjena je incidencija 2,7 na 100 000 osoba na godinu dana i u porastu je (Kim et al. 2000).

Patogeneza. Točan uzrok PBC nije poznat, ali se smatra da se radi o djelovanju određenog okolišnog okidača (infekcija, izloženost halogeniranim ugljikovodicima) kod genetski predisponirane osobe. Početno oštećenje epitela

intrahepatičnih žučnih vodova aktivira limfocitima T posredovani autoimuni odgovor, koji dovodi do daljnjeg, progresivnog oštećenja tog područja i posljedične kolestaze, kasnije i ciroze (Jones 2003).

Antimitohondrijska protutijela tipa „M2“ (AMA-M2), usmjerena na mitohondrijski kompleks 2-okso-acid dehidrogenaza, serološki su marker PBC, čija osjetljivost iznosi 95%, a specifičnost 98% (Van de Water et al. 1989). Ipak, ne zna se koliko je značajna njihova uloga u patogenezi.

Klinička slika. U trenutku dijagnoze 50% pacijenata je asimptomatsko (Poupon 2010). Tipični simptomi poput kroničnog umora i svrbeža, s vremenom se pojavljuju kod 80% pacijenata. Nemogućnost spavanja i dnevna somnolentnost bitno narušavaju kvalitetu života, te je važno diferencijalno dijagnostički isključiti druge bolesti slične simptomatologije poput anemije i hipotireoze. Svrbež se tipično pojačava noću, povezan je sa suhom kožom i često se neuspješno dermatološki liječi.

Ostali simptomi uključuju sicca sindrom (suha usta i oči), deficijenciju vitamina topljivih u masti, osteoporozu, te komplikacije ciroze jetre (krvarenje iz varikoziteta jednjaka, ascites, jetrenu encefalopatiju) (Tablica 2.)

Bez adekvatne terapije, PBC kroz 10 do 20 godina progredira do završnog stadija jetrene bolesti (Beuers 2012).

Tablica 2. Klinički znakovi PBC. (adaptirano prema: Hrštić I 2008)

Tipični za PBC	Udruženi s PBC
Kronični umor	Sicca sindrom
Svrbež	Bolest štitnjače
Portalna hipertenzija	Raynaudov fenomen
Deficijencija vitamina topljivih u masti	Reumatoidni artritis
Osteoporoza	

Dijagnoza. Na PBC se treba posumnjati kod žena srednje životne dobi s tipičnim simptomima i/ili povišenom koncentracijom serumske alkalne fosfataze (ALP). Nakon isključenja drugih uzroka jetrene bolesti (virusa, alkohola, lijekova i dr.) slikovnom pretragom (najčešće ultrazvukom) diferencira se intrahepatalna ili

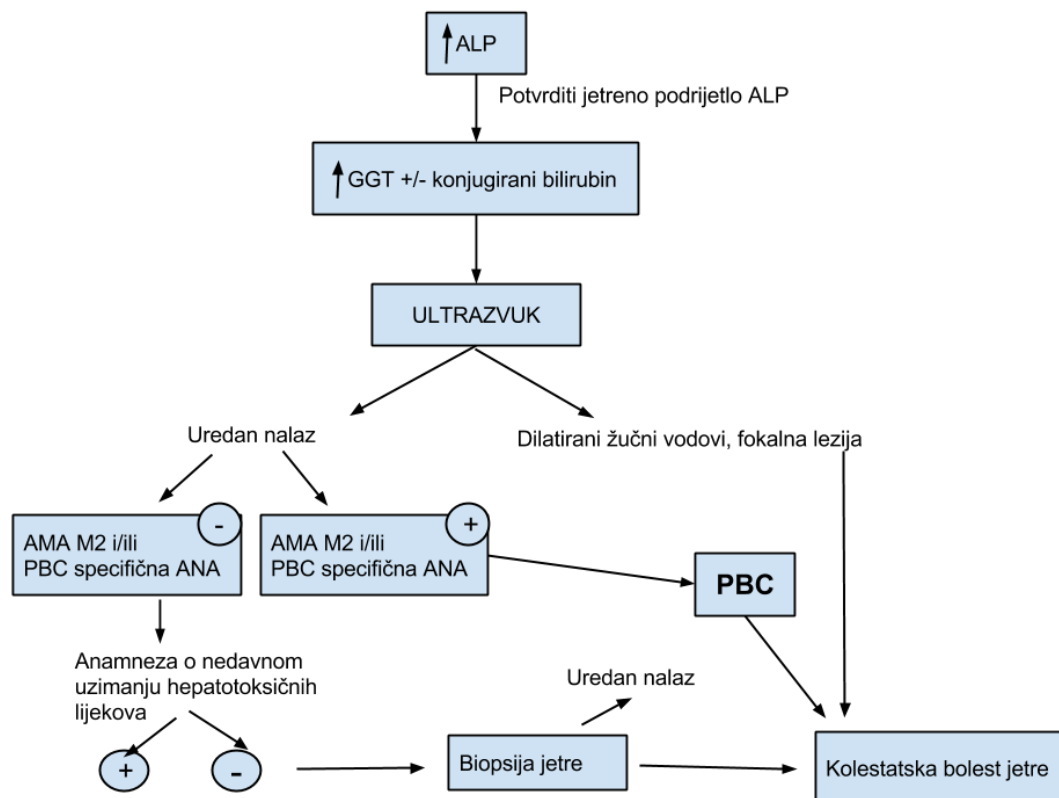
ekstrahepatalna kolestaza, te se isključuje bilijarna opstrukcija. Određuje se serumska koncentracija autoimunih antitijela; antimitohondrijska antitijela (AMA), antinuklearna antitijela (ANA), antitijela na glatku muskulaturu (SMA), te se odlučuje za biopsiju jetre (Slika 2).

Prema smjernicama američkog društva za bolesti jetre (AASLD) dijagnoza PBC-e se postavlja ako su pozitivna dva od tri sljedeća kriterija (*Lindor et al. 2009*):

1. povišena serumska razina alkalne fosfataze
2. prisutnost antimitohondrijskih antitijela
3. histološki verificiran nesupurativni kolangitis i destrukcija intrahepatalnih žučnih vodova.

Europske smjernice europskog društva za bolesti jetre (EASL) se slažu s američkim i nude još dvije preporuke (*EASL 2009*):

1. biopsija jetre je potrebna samo ako uz kliničku sliku i povišenu serumsku ALP nisu prisutna za PBC specifična antitijela.
2. AMA pozitivne osobe s urednom serumskom ALP trebaju jednom godišnje kontrolirati kolestatske markere.



Slika 2. Dijagnostički algoritam za PBC. (adaptirano prema: EASL 2009)

Terapija. Standardna terapija je ursodeoksikolna kiselina (UDCA, eng. *ursodeoxycolic acid*) u dozi 13-15mg/kg/d. 2/3 pacijenata dobro reagira, što znači unutar godine dana dolazi do smanjenja serumske vrijednosti ALP na <3x normalne vrijednosti (N), AST <2x N i bilirubin < 17 µmol/L.

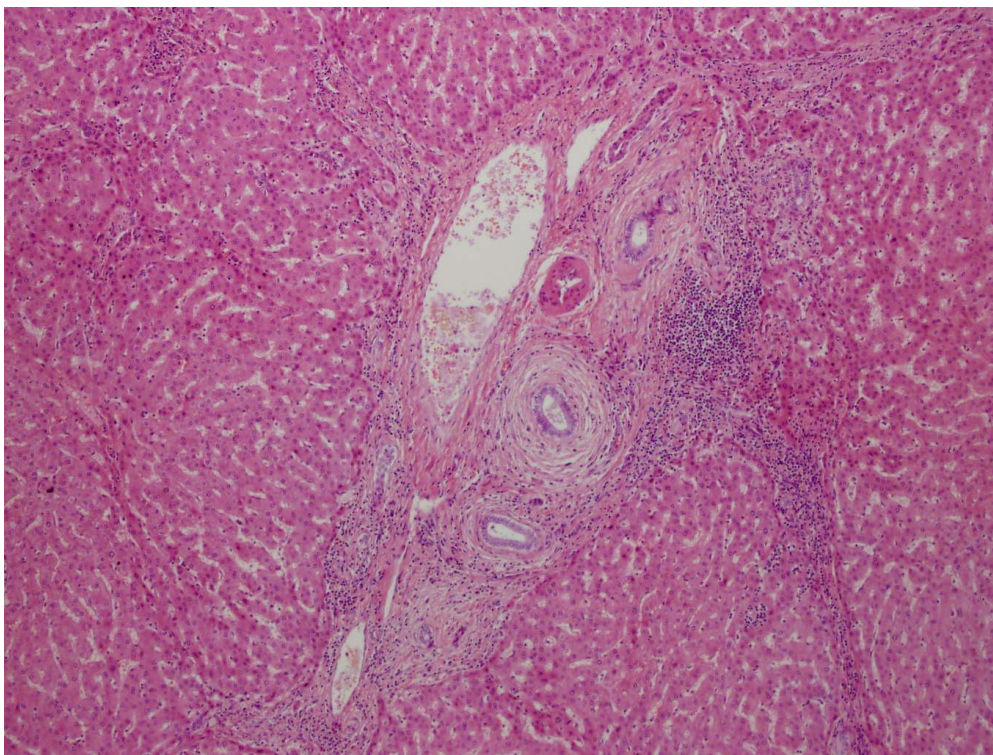
Neke od studija potvrđuju uspjeh modafinila kod simptomatskog liječenja kroničnog umora, te rifampicina i naltreksona kod tvrdokornog svrbeža (*Beuers 2012*).

Transplantacija jetre je konačno terapijsko rješenje u završnom stadiju bolesti koji se prepoznaje po (*Poupon 2010*):

1. porastu serumskog bilirubina > 103 µmol/L
2. dekompenziranoj cirozi jetre uz neprihvatljivo narušenu kvalitetu života (neizdržljiv svrbež rezistentan na terapiju smatra se samostalnom indikacijom)
3. vjerojatnosti smrtnog ishoda unutar godine dana zbog ascitesa i spontanog bakterijskog peritonitisa refraktornog na terapiju, ponavljajućih krvarenja iz varikoziteta jednjaka, encefalopatije ili hepatocelularnog karcinoma.

4.2. PRIMARNI SKLEROZIRAJUĆI KOLANGITIS

Primarni sklerozirajući kolangitis (**PSC**) je kronična sporo progresivna, kolestatska bolest jetre, koju obilježava upalno-fibrozirajuća destrukcija intrahepatalnih i ekstrahepatalnih žučnih vodova, praćena segmentalnom obliteracijom lumena. (Slika 3.) Često je udružena s upalnom bolesti crijeva, osobito ulceroznim kolitisom (UC). (*Gašparov i sur. 2011*)



Slika 3. PSC. (HE, 10X) Limfocitna infiltracija oko žučnih vodova i umnažanje veziva u obliku koncentrične periduktalne fibroze. (Ljubaznošću doc.dr.sc. Škrtić A, KB Merkur, Zagreb, PHD#1549-12)

Epidemiologija. Incidencija PSC-a je 1 na 100 000 osoba u godini. Većinom zahvaća muškarce (70%), prosječne dobi od 40 godina, premda se može pojaviti i u dječjoj dobi. 70-90% pacijenata s PSC-om boluju i od ulceroznog kolitisa, no samo manje od 10% onih s UC imaju i PSC, i tada se najčešće radi o muškoj osobi s pankolitisom (*Olsson et al. 1991*).

Patogeneza. Glavni mehanizam nastanka PSC-a je vjerojatno imunološki posredovana destrukcija žučnih vodova. Tu teoriju podržava nalaz visokog titra IgM antitijela u 50% pacijenata, SMA i ANA u 75% pacijenata i p-ANCA u 80%. Smatra se da je uzrok bolesti multifaktorski, odnosno da se radi o međudjelovanju odgovarajućeg okolišnog čimbenika i genetski predisponiranog pojedinca (učestalija pojava kod haplotipova HLA-B8, -DR3 i -DRw52A). (*Van Miligen de Wit et al. 1995, Woolf et al. 1993*) Uska povezanost PSC i UC ukazuje na autoimunu etiologiju. S druge strane, predominacija muškog spola, neotkriven specifični PSC autoantigen i

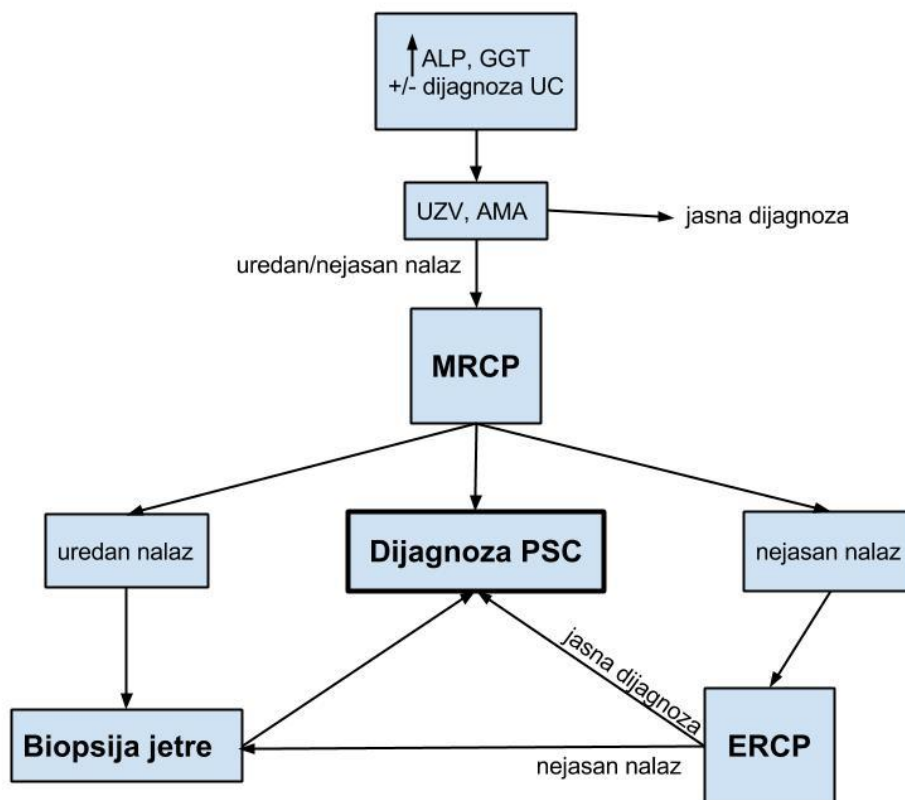
loš odgovor na imunosupresivnu terapiju ne govori u prilog tipične autoimune bolesti (*Fosby et al. 2012*).

Klinička slika. Otprilike 50% pacijenata je u trenutku postavljanja dijagnoze asimptomatsko, pogotovo ako su obrađeni u sklopu evaluacije povišenih jetrenih enzima kod upalne bolesti crijeva. Od manifestnih simptoma najučestaliji su svrbež i kronični umor. Pojava povišene temperature, zimice, noćnog znojenja i boli ispod desnog rebrenog luka, upućuje na bakterijski kolangitis kao komplikaciju PSC-a. Perzistentna žutica klinički je pokazatelj uznapredovale bolesti. U fizikalnom statusu patološki nalaz obuhvaća žuticu, multiple ekscorijacije, hepatosplenomegaliju, iako u polovice pacijenata ništa od navedenog ne mora biti prisutno.

Pacijenti s PSC-om imaju povećan rizik za razvoj malignoma, te se procjenjuje da će 7-15% njih razviti kolangiocelularni karcinom (*Silveira & Lindor 2008*), a 3-14% karcinom žučnjaka. Kod onih s uznapredovalom fibrozom ili cirozom jetre povećava se rizik od hepatocelularnog karcinoma, dok pacijenti s pridruženim UC-om imaju 4,6 puta veću vjerojatnost za razvoj adenokarcinoma kolona od onih koji boluju samo od UC-a (*Razumilava et al. 2011*).

Dijagnoza. Dijagnostička obrada je indicirana kod pacijenata s povišenim kolestatskim profilom jetrenih enzima (ALP, GGT), osobito kod onih s gastrointestinalnim simptomima koji upućuju na upalnu bolest crijeva (najznačajnije UC). Radiološki prikaz žučnih vodova je „zlatni standard“ za postavljanje dijagnoze. Kolangiografski nalaz ima tipična segmentalna suženja lumena koja se izmjenjuju sa segmentalnim dilatacijama, te nastaje tipična slika „krunice“. Kao metode prikaza morfologije žučnih vodova koriste se magnetna kolangiografija (MRCP), endoskopska retrogradna kolangiografija (ERCP) i perkutana kolangiografija (PTC). Europske smjernice prvenstvo daju MRCP nalazu, a ako je nejasan izvodi se ERCP. Biopsija jetre rutinski se ne izvodi, a indicirana je kod pacijenata s kliničkom sumnjom na PSC uz uredan kolangiografski nalaz, te kod neproporcionalno visokog porasta serumskih transaminaza i IgG zbog sumnje na prateću ili alternativnu jetrenu bolest. Prije konačne dijagnoze PSC-a treba isključiti moguće sekundarne uzroke sklerozirajućeg kolangitisa kao što su: kronični bakterijski kolangitis, kolangiocelularni karcinom, kamenci u žučnim vodovima, difuzne intrahepatalne metastaze,

ponavljajući pankreatitis, postoperacijska bilijarna trauma itd. (*Chapman et al. 2010, Dave et al. 2010*)



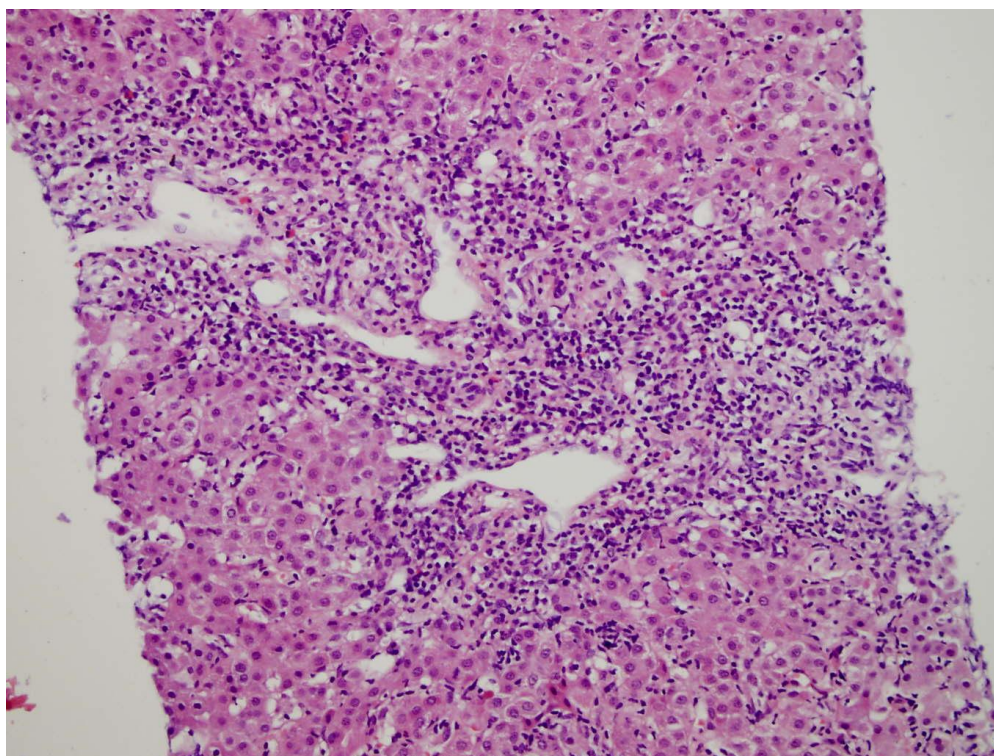
Slika 4. Dijagnostički algoritam za PSC. (adaptirano prema: AASLD 2010)

Terapija. Glavni ciljevi u terapiji su usporiti i zaustaviti bolest, kontrolirati progresivnu bolest i liječiti nastale komplikacije. Nažalost, još nema lijeka koji je dokazano djelotvoran za prva dva cilja, usprkos brojnim studijama koje su uključivale razne imunosupresive i protuupalne agense. Neke studije potvrđuju uspjeh UDCA-e u snižavanju povišenih jetrenih enzima, ali još nema dokaza o učinku na poboljšanje simptoma bolesti, progresiju i dekompenzaciju ciroze jetre, potrebu za transplantacijom i najvažnije, preživljenje bolesnika. S druge strane, visoke doze UDCA-e (30mg/kg) su pokazale štetan učinak, ubrzavajući razvoj ciroze jetre, njenih komplikacija i potrebu za transplantacijom (*Hirschfield et al. 2013*). Stoga, prema AASLD smjernicama iz 2010. pacijenti s PSC nemaju indikaciju za UDCA-u (*Chapman et al. 2010*). Europske smjernice iz iste godine nisu toliko isključivo protiv

UDCA-e, te se ona preporučuje u dozi 15-20mg/d kod pacijenata s opterećujućom obiteljskom i osobnom anamnezom kolorektalnog karcinoma i dugotrajnim ekstenzivnim kolitisom, kao prevencija razvoja neoplazme (*Karlsen & Boberg 2013*). Ako postoji striktura žučnih vodova indicirana je endoskopska dilatacija, a u slučaju neuspjeha intervencije stavlja se bilijarni *stent*. Kod ponavljajući bakterijskih kolangitisa terapija je kronična profilaksa antibiotikom. (*Bangarulingam et al. 2009*) Transplantacija jetre je završna terapijska mjera kod uznapredovale bolesti (kriteriji prema MELD *score*) koja spašava život tim pacijentima.

4.3. AUTOIMUNI HEPATITIS

Autoimuni hepatitis (**AIH**) je kronična, recidivirajuća upalna bolest jetre koju klinički obilježavaju cirkulirajuća antitijela i hipergamaglobulinemija, a histološki periportalna infiltracija mononuklearnim i plazma-stanicama. (Slika 5.) (*Hrstić 2008*)



Slika 5. AIH. (HE, 20X) Opsežna limfocitna infiltracija portalnih prostora ukazuje na visoku aktivnost upale. (Ljubaznošću doc.dr.sc. Škrtić A, KB Merkur, Zagreb, PHD#1646-14)

Epidemiologija. Bolest većinom zahvaća žene i to u omjeru 3,6:1. Pojavljuje se u bilo kojoj životnoj dobi, iako je prosječna dob postavljanja dijagnoze 40-50 godina. Prema europskoj studiji, incidencija AIH je 0,9-2 na 100 000 osoba u godinu dana (*Ngu JH et al. 2010*).

Patogeneza. Uzrok bolesti je nepoznat. Smatra se da je u podlozi autoimuni proces, pokrenut određenim okolišnim okidačima (neki virusi, lijekovi, biljke, cijepljenje) koji u genetski predisponirane osobe izazovu aktivaciju autoreaktivnih limfocita T i B. Na temelju cirkulirajućih antitijela razlikujemo dva glavna tipa AIH:

Tip I definiran je prisutnošću antinuklearnih autoantitijela (ANA), antitijela na glatku muskulaturu (SMA) i antiaktinskih antitijela (AAA). Pridruženo se mogu naći perinuklearna antineutrofilna citoplazmatska autoantitijela (p-ANCA), antitijela na jetreni asijaloglikoproteinski receptor (anti-ASGPR) i antitijela protiv topljivih jetrenih antigena i antigena jetre i gušterače (anti-SLA/LP).

Tip II karakteriziran je prisutnošću autoantitijela na mikrosome jetre i bubrega (ALKM-1) i/ili na jetreni citosolni antigen (ALC-1) (*Kra witt EL 2006*).

Klinička slika. Manji dio pacijenata je asimptomatski i otkriva se slučajnim nalazom povišenih aminotransferaza. Druga krajnost su pacijenti koji se prezentiraju akutnim zatajenjem jetre. Oni su ikterični, imaju produljeno protrombinsko vrijeme, aminotransferaze >1000 U/L. Ipak, kod većine bolest počinje podmuklo, prodromalnim simptomima. Kasnije dominira sve progresivniji umor, opća slabost, mučnina, anoreksija, nelagoda ispod desnog rebrenog luka, artralgijska ili mialgijska. Razvojem jetrene bolesti viđaju se tipični znakovi ciroze jetre; ascites, periferni edemi, žutica, teleangiektazije, palmarni eritem, hepatosplenomegalija i encefalopatija. Često postoji podatak o drugoj autoimunoj bolesti (najčešće Hashimotov tireoiditis, Gravesova bolest, reumatoidni artritis i diabetes) u osobnoj ili obiteljskoj anamnezi (*Hrstić 2008*).

Dijagnoza. Glavni dijagnostički čimbenici su: hipergamaglobulinemija, prisutnost autoantitijela, histološki nalaz i isključenje virusnog hepatitisa. Ako su klinička slika i laboratorijski nalaz dovoljno indikativni i kompatibilni, biopsija jetre nije nužna.

Prema AASLD smjernicama iz 2010. (*Manns et al. 2010*), laboratorijski nalaz uključuje: abnormalnu jetrenu biokemiju, hipergamaglobulinemiju i serološke markere ANA, SMA, ALKM-1 ili ALC-1. U slučaju negativnog serološkog nalaza traže se anti-SLA/LP i pANCA. Histološki se vidi periportalna limfocitna i plazma-stanična infiltracija i *piecemeal* nekroza.

Europski bodovni dijagnostički kriteriji iz 2008. (*Lohse & Mieli-Vergani 2010*) su prikazani u tablici 3.

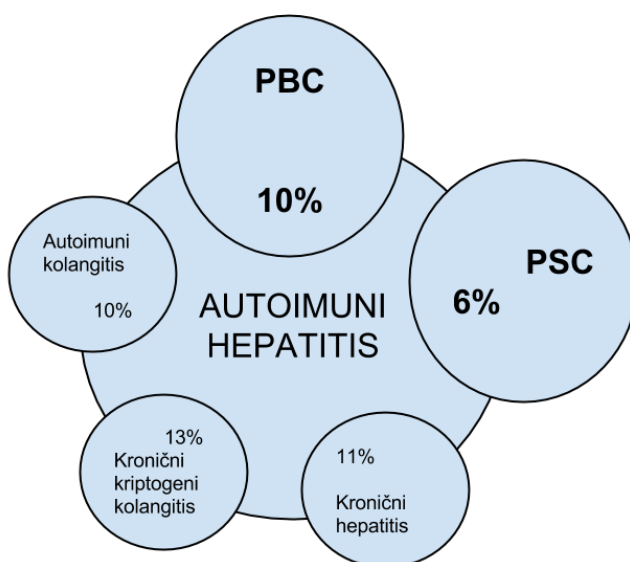
Tablica 3. Definitivni AIH ≥ 7 bodova, Vjerojatni AIH = 6 bodova. (adaptirano prema: Lohse & Mieli-Vergani 2010)

		Bodovi
Autoantitijela	ANA ili ASMA ili ALKM > 1:40	1
	ANA ili ASMA ili ALKM > 1:80 anti SLA/LP	2
IgG	Gornja granica referentnih vrijednosti	1
	> 1,10x od normale	2
Histološki nalaz	Kompatibilan s AIH	1
	Tipični za AIH	2
Odsutnost virusnog hepatitisa	DA	2
	NE	0

Terapija. Standardna terapija AIH uključuje kortikosteroide same (prednizolon u početnoj dozi 60mg/d postupno se smanjuje do 20mg/d) ili u kombinaciji s azatioprinom (50mg/d + prednizolon 30-60mg/d). Cilj je postići kompletnu kliničku, biokemijsku i histološku remisiju bolesti. To uspijeva u 80% pacijenata. Alternativna terapija kod pacijenata koji ne odgovaraju na standardnu obuhvaća: ciklosporin A, takrolimus sam ili u kombinaciji s mikofenolat mofetilom i metotreksat (*Beuers 2012*). Ipak, u 10% pacijenata bolest progredira do dekompenzirane ciroze jetre i kod njih je transplantacija jetre jedino terapijsko rješenje. Najčešće se tu radi o pacijentima kod kojih unatoč 4 godine terapije nije postignuta remisija bolesti (*Liberal et al. 2013*).

4.4. SINDROMI PREKLAPANJA

Sindrom preklapanja (eng. *overlap* sindrom) je klinički entitet koji se odnosi na istodobnu prisutnost različitih autoimunih bolesti u istog bolesnika. (Slika 6.) Bolesnik se klinički prezentira skupom obilježja koji se ne mogu uklopiti u definiranu autoimunu bolest jetre, zbog čega je i odgovor na terapiju nezadovoljavajući. Upravo u tome se krije važnost dijagnosticiranja ovog sindroma; pronalaskom i primjenom optimalnih terapijskih kombinacija mogao bi se poboljšati ishod bolesnika s autoimunim bolestima jetre i smanjiti potreba za transplantacijom (*Silveira 2013*).



Slika 6. Sindromi preklapanja. (adaptirano prema: Hrstić 2008)

4.4.1. AUTOIMUNI HEPATITIS/ PRIMARNA BILIJARNA CIROZA

Pacijenti s AIH/PBC sindromom preklapanja imaju kliničku sliku, biokemijski, serološki i histološki nalaz koji upućuje na postojanje obje bolesti.

Epidemiologija. Otprilike 10% odraslih s AIH ima neku kliničku manifestaciju PBC i obratno. U pravilu te osobe imaju teži tijek i lošiji ishod bolesti, pa zbog

adekvatne terapije pri dijagnozi jedne autoimune bolesti treba aktivno isključiti postojanje druge (EASL 2009).

Patogeneza. Postoje dvije teorije nastanka sindroma preklapanja. Jedna je da se radi o slučajnoj istovremenoj prisutnosti obje bolesti kod iste osobe, a druga da se zbog specifične genetike bolesnika, postojeća autoimuna bolest manifestira drugačijom kliničkom slikom koja podsjeća na drugu bolest.

Dijagnoza. Za postavljanje dijagnoze moraju biti prisutna 2 od 3 kriterija za svaku bolest (Tablica 4.) uz obavezni histološki nalaz limfocitne infiltracije i *piecemeal* nekroze.

Terapija. U bolesnika sa histološkom slikom AIH-a i prisutnim AMA indicirana je monoterapija kortikosteroidima ili u kombinaciji s azatioprinom. Ako bolesnik ima histološku sliku nalik na PBC-u, ali uz negativna AMA preporučuje se terapija UDCA-om (Hrstić i sur. 2006).

Tablica 4. Dijagnostički kriteriji za AIH/PBC. (adaptirano prema: EASL 2009)

Kriteriji za PBC	Kriteriji za AIH
AP > 2x ili γ GT > 5x	ALT > 5x
AMA \geq 1:40	IgG > 2x ili prisutna ASMA
Histološki vidljiva lezija žučnih vodova	Histološki vidljiva limfocitna infiltracija ili <i>piecemeal</i> nekroza

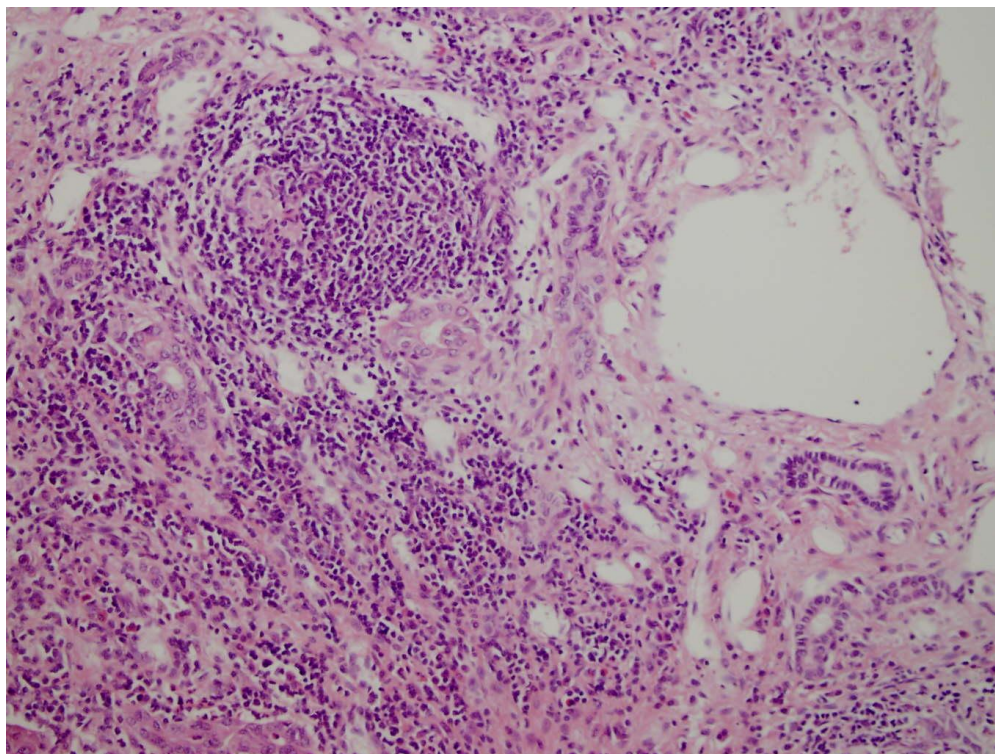
4.4.2. AUTOIMUNI HEPATITIS/PRIMARNI SKLEROZIRAJUĆI KOLANGITIS

U usporedbi s čistim PSC-om, AIH/PSC sindrom preklapanja češće ide uz upalne bolesti crijeva (UC), dok je incidencija kolangiocelularnog karcinoma manja i samim time preživljavanje bolje. S druge strane, čisti AIH ima bolju prognozu od sindroma.

Epidemiologija. Oko 6% bolesnika s AIH ima znakove PSC. Obično se radi o mlađoj osobi, djetetu ili adolescentu. (Hrstić 2008)

Patogeneza. Svi sindromi preklapanja imaju slične teorije nastanka, pa je i ovdje priča ista kao i kod AIH/PBC.

Dijagnoza. Histološki nalaz odgovara AIH-u (Slika 7.), kolangiografski PSC-u, dok je profil povišenih jetrenih enzima kolestatski i hepatocelularni. (EASL 2009)



Slika 7. AIH/PSC. (HE, 20X) Obilni upalni infiltrat sastavljen od limfocita i plazma stanica. (Ljubaznošću doc.dr.sc. Škrtić A, KB Merkur, Zagreb, PHD#1974-13)

Terapija. Terapijske kombinacije koje se preporučuju za AIH/PSC sindrom preklapanja uključuju kortikosteroide, azatioprin i UDCA-u, no potrebno je još studija koje bi adekvatno evaluirale njihovu učinkovitost (Silveira 2013).

5. TRANSPLANTACIJA JETRE

Transplantacija jetre (TJ) je danas etablirani način liječenja bolesnika koji su u završnom stadiju bolesti jetre, čime im se pruža šansa za produljenje života kao i za bitno poboljšanje kvalitete života. Prvu uspješnu transplantaciju jetre izveo je Thomas E. Starzl 1967. godine u Denveru.

Donirani organ (većinom od umrlih davatelja, kadavera) implantira se na isto mjesto gdje je odstranjena bolesna jetra, stoga se ovakav oblik operacije naziva ortotopna transplantacija jetre. S obzirom na veličinu, donirana jetra se može podijeliti i implantirati u dva primatelja, pri čemu se radi o podijeljenoj transplantaciji jetre (eng. *split liver transplantation*). Također postoji mogućnost transplantacije jetre sa živog davatelja. Kod kadaveričnih donora, osnovni uvjet za doniranje organa je potvrda o moždanoj smrti i pristanak obitelji. Legislativa u Hrvatskoj kao i većini europskih zemalja uključuje *opt-out* sustav, tj. „zakon pretpostavljenog pristanka“. Ukoliko osoba za života nije potpisala pravni dokument u kojem se protivi transplantaciji, po utvrđenoj smrti postaje donorom organa. U praksi je međutim običaj da se obitelj umrla člana pita za dozvolu za doniranje organa. Pogodan davatelj smatra se osoba mlađa od 65 godina, ABO kompatibilna, bez jetrene bolesti, bez maligne bolesti (iznimka su neki primarni tumori mozga i nemetastazirajući tumori kože) i bez nedavne teške bakterijske/gljivične infekcije. (Hrstić i Ostojić 2008)

Indikacije. Općenito glavne indikacije za transplantaciju jetre su komplikacije završnog stadija jetrene bolesti (ESLD, eng. *end-stage liver disease*) odnosno dekompenzacija ciroze jetre zbog čega ti pacijenti imaju očekivano trajanje života manje od jedne godine ili neprihvatljivu kvalitetu života. Klinički se to stanje očituje krvarenjem iz gastroezofagealnih varikoziteta (u 60% slučajeva dekompenzirane ciroze jetre), hepatalnom encefalopatijom, refraktornim ascitesom (5-10%), hepatorenalnim sindromom (8%), te hepatopulmonalnim sindromom (Coilly & Samuel 2012).

Osim ovih glavnih indikacija, postoje i specifične koje ovise o primarnoj jetrenoj bolesti. Tako kod PBC-e indikacije za transplantaciju jetre predstavljaju razina serumskog bilirubina $>100\mu\text{mol/L}$, nepodnošljiv svrbež ili izrazita astenija, i u odsutnosti drugih komplikacija ESLD-a. Specifične indikacije kod bolesnika s PSC-

om obuhvaćaju isto tako razinu serumskog bilirubina $>100\mu\text{mol/L}$, kolestazu i pruritus nepovezenu s napadajem akutnog kolangitisa, ponavljajuće epizode kolangitisa refraktorne na antibiotike, te sumnju na kolangiokarcinom. Bolesnici s AIH-om liječe se operativno u slučaju fulminantnog akutnog zatajenja jetra i ako usprkos adekvatnoj imunosupresivnoj terapiji razviju kliničku dekompenzaciju. (Coilly & Samuel 2012)

Procjena prioriteta za liječenje transplantacijom. Univerzalni problem u transplantacijskoj medicini je nedostatak organa. TJ se treba izvesti dovoljno rano, prije nego li se pojave životno ugrožavajuće sistemske komplikacije bolesti, a s druge strane dovoljno kasno, da se što više odgodi rizik operacije i postoperativne imunosupresije. Iz tih razloga je uveden MELD (eng. *Model of End Stage Liver Disease*) bodovni sustav prema kojemu se rangiraju kandidati na transplantacijskoj listi. MELD score je algoritam baziran na objektivnim vrijednostima serumskog bilirubina, kreatinina i INR (eng. *international normalised ratio*). MELD score ≥ 15 je valjana indikacija za TJ kod pacijenata s ESLD. No, MELD bodovni sustav ima i ograničenja, a glavna su što u obzir ne uzima neke važne kliničke simptome dekompenzirane jetrene bolesti (ascites, hiponatrijemiju, encefalopatiju, gastrointestinalno krvarenje, hepatopulmonalni sindrom, pruritus) i ne prepoznaje malignome kao prioritetne transplantacijske dijagnoze. Određene studije pokušale su unaprijediti MELD sustav dodajući u algoritam i vrijednosti serumskog natrija ili godine bolesnika, ali za sada bez uspjeha (Coilly & Samuel 2012).

Kontraindikacije. Jedine apsolutne kontraindikacije za TJ su teška i nekontrolirana sustavna infekcija i sepsa, izvanjetrena maligna bolest, uznapredovala kardiopulmonalna bolest, te neliječeni alkoholizam i ovisnost o opijatima. Infekcija HIV-om napretkom antiretroviralne terapije u sve više transplantacijskih centara prelazi u relativnu kontraindikaciju (Hrstić i Ostojić 2008).

Imunosupresija. Imunosupresijski lijekovi u pravilu se uzimaju doživotno i glavni cilj u terapiji je titrirati dozu koja uravnoteženo čuva transplantat od odbacivanja, a da pritom ne izazove previše neželjenih reakcija organizma. Osnovni

imunosupresijski protokol podrazumijeva trojnu terapiju; kalcineurinske inhibitore, mikofenolat-mofetil i kortikosteroide (*Coilly & Samuel 2012*).

6. POVRATAK OSNOVNE BOLESTI NAKON TRANSPLANTACIJE JETRE

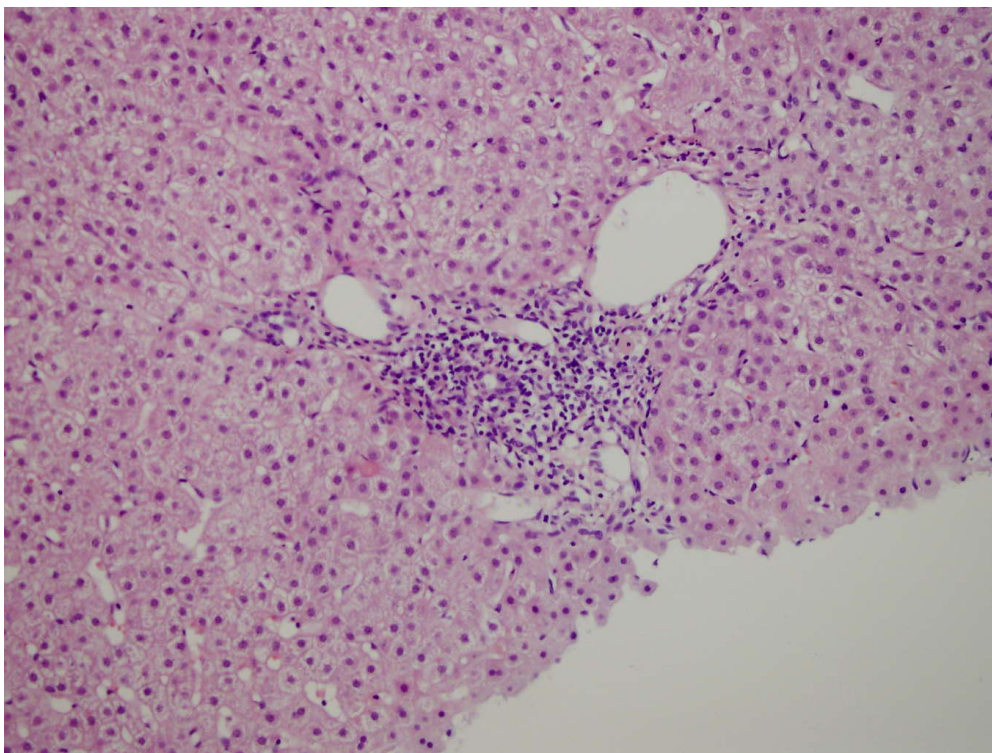
Mnoge bolesti (osobito autoimune i virusne) koje su bile uzrok transplantacije jetre, vraćaju se i na novu, donorovu jetru. Točnu incidenciju povratka određene autoimune bolesti nakon TJ teško je procijeniti budući da zbog različitih dijagnostičkih kriterija postoje varijacije u rezultatima. Na sreću, taj povratak bolesti ne znači ponovni gubitak organa, iako bolest na transplantiranoj jetri obično brže napreduje nego na nativnoj. Upravo je zbog toga brzo prepoznavanje, dijagnoza i liječenje ponavljajuće bolesti važno kako bi spriječile komplikacije i sačuvala funkciju presatka.

6.1. PONAVLJAJUĆA PRIMARNA BILIJARNA CIROZA (pPBC)

Podaci o povratku primarne bilijarne ciroze u transplantiranoj jetri variraju u rasponu 10-40% (Tablica 5.), ali na sreću dosadašnji podaci ukazuju da ponavljajuća PBC (pPBC) nema veliki utjecaj na desetogodišnje preživljenje bolesnika (*Neuberger 2012*).

Dijagnoza. Klinički simptomi pPBC-a kronični umor i intenzivni svrbež, nisu dovoljno specifični, a često niti prisutni, dok su jetreni enzimi povišeni isto kao i u nativnoj jetri. Prisutnost AMA koliko god je indikativna u nativnoj jetri, za dijagnozu pPBC nije pogodna jer perzistira i nakon transplantacije (*Neuberger 2012*).

Zlatni standard dijagnoze je biopsija jetre uz odgovarajući histološki nalaz koji ukazuje na limfocitnu infiltraciju i razaranje žučnih kanalića te formiranje epitelioidnih granuloma (Slika 7.). Smatra se da je prisutnost plazma stanica u sklopu portalnog infiltrata najraniji histološki marker pPBC (*Duclos-Vallée & Sebagh 2011*). Međutim, na transplantiranoj jetri histološki nalaz nije jednostavno interpretirati zbog modificirajućeg utjecaja imunosupresivne terapije, ali i drugih entiteta koji su specifični za posttransplantacijsku patologiju. Tako da diferencijalno dijagnostički valja isključiti infekciju citomegalovirusom (CMV) i hepatitisom C, akutno i kronično odbacivanje, te reakciju presatka protiv domaćina koji uzrokuju sličnu histološku sliku (*Neuberger 2012*).



Slika 7. Ponavljajuća primarna bilijarna ciroza nakon TJ. (HE 20X) Infiltrat žučnih kanala. (Ljubaznošću doc.dr.sc. Škrtić A, KB Merkur, Zagreb, PHD#1321-14)

Rizični čimbenici za povratak PBC. Smatra se da mlađi donor, stariji primalac kao i dulje trajanje hladne ishemije transplantata pogoduju nastanku pPBC. Određene studije ukazuju kako prebrzo smanjenje doze posttransplantacijske imunosupresivne terapije utječe na povratak PBC. (*Liberal et al. 2013*) Također važnim se smatra odabir odgovarajućeg imunosupresiva. Primjena takrolimusa umjesto ciklosporina povezana je s agresivnijom slikom i ranijom pojavom pPBC (*Neuberger 2012*), međutim neke od studija ukazuju da je općenito primjena kalcineurinskih inhibitora faktor rizika za razvitak pPBC (*Duclos-Vallée & Sebagh 2011*).

Terapija. Na temelju dosadašnjih podataka smatra se opravdanim u terapiju uključiti UDCA-u u dozi 10-15mg/kg kod pacijenta s abnormalnim jetrenim biokemijskim testovima i histološki dokazanom pPBC. Studija Charatcharoenwitthaya i suradnika na 154 pacijenata transplantiranih zbog PBC pokazala je da 52% pacijenata koji su primali UDCA-u normalizira serumsku koncentraciju ALP i ALT, za

razliku od 22% onih koji su bili bez navedene terapije, ali to nije utjecalo na bolje preživljenje presatka niti pacijenata. (*Charatcharoenwithaya et al. 2007*)

Međutim još nema dovoljno dokaza o prevenciji pPBC zbog kojih bi se UDCA uvela kao profilaksa ili zbog kojih bi se u imunosupresivnoj terapiji vršila konverzija s takrolimusa na ciklosporin ili dodalo više kortikosteroida u terapiju. (*Liberal et al. 2013*)

Tablica 5. Povratak autoimunih bolesti (preživljenje, učestalost, rizični čimbenici) nakon TJ. (adaptirano prema: El-Masry et al. 2011)

	5-godišnje preživljenje nakon OLT (%)	Povratak bolesti (%)	Rizični čimbenici
PBC	>80	10-40	Primjena takrolimusa umjesto ciklosporina, starija dob primatelja, mlađa dob donora, dulje vrijeme hladne ishemije
PSC	68	10-27	HLA DRB1*08, muški spol, spolna nepodudarnost između donora i primatelja, intaktni kolon nakon TJ, vrijeme hladne ishemije>11h, CMV infekcija, odbacivanje organa liječeno OKT3, a otporno na steroidnu terapiju, kolangiocelularni karcinom prije TJ, UC liječen kortikosteroidima>3mj
AIH	83-92	25	Visoka aktivnost nekrotizirajuće upale na nativnoj jetri, primatelj HLA-DR3 ili HLA-DR4

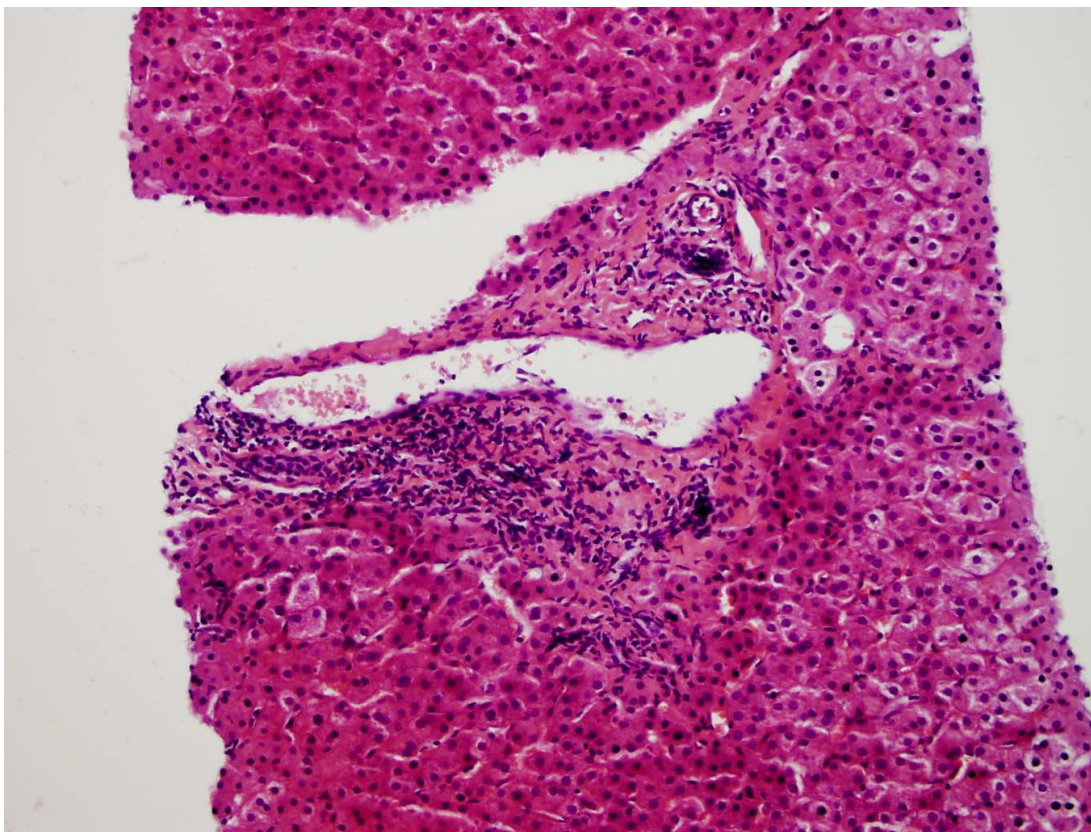
6.2. PONAVLJAJUĆI PRIMARNI SKLEROZIRAJUĆI KOLANGITIS (pPSC)

Primarni sklerozirajući kolangitis se vraća na transplantiranu jetru kod 10-27% pacijenata unutar 5 godina od transplantacije (*Duclos-Vallée & Sebagh 2011*).

(Tablica 5) Tijekom 10 godina kod 1/3 transplantiranih s pPSC bolest progredira do završnog stadija, te uzrokuje potrebu za re-transplantacijom ili fatalni ishod (*Hirschfield et al. 2013*).

Upalne bolesti crijeva, posebice UC, kao učestali komorbiditeti bolesnika s PSC-om, mogu egzacerbirati i usprkos posttransplantacijskoj imunosupresivnoj terapiji, a mogu nastati i *de novo*.

Dijagnoza. Kao i kod native jetre, „zlatni standard“ dijagnoze pPSC je radiološki prikaz segmentalnih suženja i dilatacija intrahepatičkih i ekstrahepatičkih žučnih vodova uz abnormalni nalaz jetrenih enzima kolestatskog profila i histološku sliku periduktalne limfocitne infiltracije i fibroze (Slika 8.). MRCP zbog svoje neinvazivnosti glavno je dijagnostičko sredstvo, ali glavni nedostatak mu je otežano razlikovanje posljedica ponavljajućih kolangitisa, koje su česte komplikacije u ranom posttransplantacijskom razdoblju i ranih stadija pPSC-a. S druge strane kod histološkog nalaza diferencijalno dijagnostički problem može predstavljati razlikovanje kroničnog duktopeničnog odbacivanja presatka koji se javlja u kasnoj fazi nakon transplantacije i pPSC (za koji su na MRCP i ERCP-u indikativne multiple striktore). Također valja isključiti sekundarne uzroke sklerozirajućeg kolangitisa poput ozljede žučnih vodova, koje nakon TJ nisu rijetke, toksičnosti lijekova, reperfuzijskih ozljeda, bilijarne sepse, te nekompatibilnost u ABO sustavu donora i primaoca organa. Stoga se dijagnoza pPSC temelji na isključivanju. (*Neuberger 2012*) (Tablica 6.)



Slika 8. Ponavljajući primarni sklerozirajući kolangitis nakon TJ. (HE 10x) Periduktalna limfocitna infiltracija i fibroza. (Ljubaznošću doc.dr.sc. Škrtić A, KB Merkur, Zagreb, PHD#4797-08)

Rizični čimbenici za povratak PSC. Akutno stanično odbacivanje (jedna ili više epizoda) javlja se u gotovo 50% pacijenata u ranom postoperativnom periodu nakon TJ zbog PSC. Podaci iz retrospektivnih studija ukazuju da je upravo ta skupina bolesnika pod povećanim rizikom za razvitak pPSC. Kroz retrospektivne studije identificirali su se i ostali predisponirajući faktori za nastanak pPSC; spolna nepodudarnost donora i primaoca organa, prisutnost HLA DRB1*08 haplotipa, HLA DR52 negativan donor, transplantirani organ od krvnog srodnika, muški spol, aktivni posttransplantacijski kolitis, UC liječen steroidima dulje od 3 mjeseca, CMV infekcija, akutno stanično odbacivanje organa otporno na steroidnu terapiju ili liječeno OKT3 antitijelima, te postojanje kolangiocelularnog karcinoma prije transplantacije (*Fosby et al. 2012*). S druge strane pokazalo se da pre-/peritransplantacijski kolektomirani pacijenti imaju značajno manji rizik za povratak PSC na transplantiranu jetru od onih nekolektomiranih, no za sada nema dovoljno čvrstih dokaza da bi se ne zagovarala profilaktička kolektomija (*El-Masry et al. 2011*).

Tablica 6. Dijagnostički kriteriji za pPSC. (adaptirano prema: Gines et al. 2011)

POZITIVNI KRITERIJI	NEGATIVNI KRITERIJI
Sigurna dijagnoza PSC na nativnoj jetri	Tromboza/ stenoza hepatalne arterije
Tipični kolangiogram > 90 dana nakon transplantacije	Duktopenično odbacivanje presatka
Tipični histološki nalaz jetrenog bioptata	Nekompatibilnost ABO sustava donora i primaoca
	Radiološki vidljive striktore žučnih vodova < 90 dana nakon transplantacije

Terapija. UDCA ima svoje protivnike i zagovaratelje kod liječenja PSC na nativnoj jetri kao što je već ranije navedeno. Situacija nije jasna niti kod pPSC, iako su studije pokazale kako posttransplantacijska profilaksa UDCA-om nema utjecaja na nastanak pPSC (*Fosby et al. 2012*). Ipak, preporučuje se davanje UDCA pacijentima s pridruženim kolitisom zbog potencijalnog protektivnog učinka na razvoj kolorektalnog karcinoma. (*Neuberger 2012*)

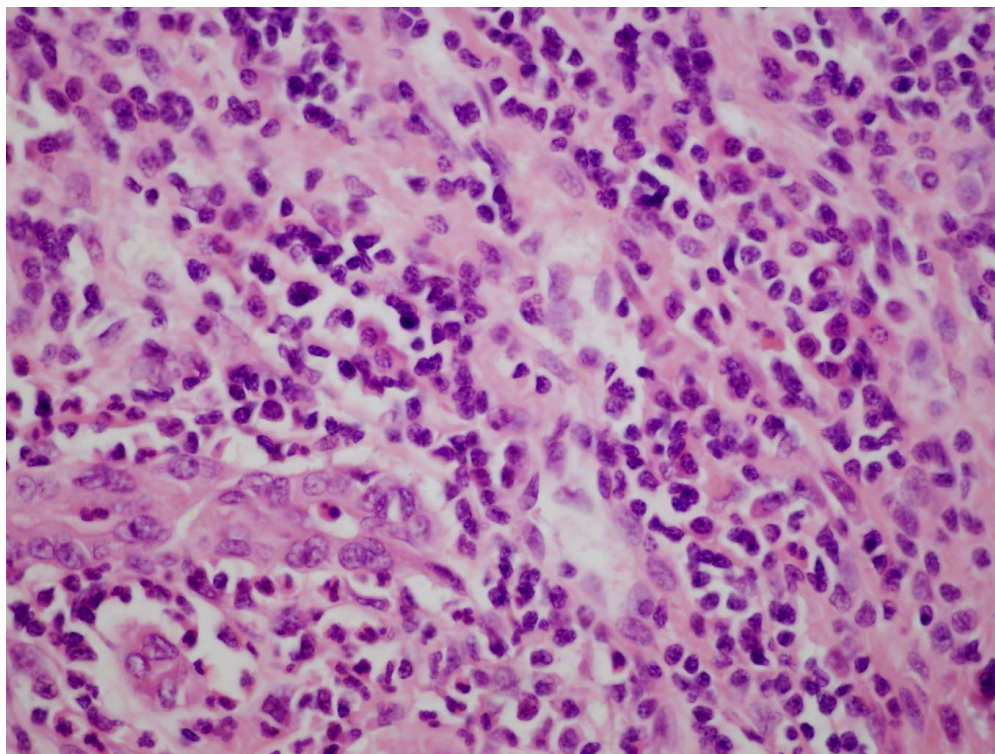
6.3. PONAVLJAJUĆI AUTOIMUNI HEPATITIS (pAIH)

Kao i u slučaju pPBC, podaci o učestalosti vraćanju AIH na transplantiranoj jetri variraju zbog neusaglašenih dijagnostičkih kriterija. U dosadašnjoj literaturi incidencija recidiva iznosi do 25% (*Neuberger 2012*).

Noviji podaci ukazuju na mogućnost nastanka autoimunog hepatitisa i nakon TJ neautoimune etiologije i tada govorimo o *de novo* autoimunom hepatitisu (dAIH) koji se serološki i histološki ne razlikuje od originalnog AIH. Prevalencija tog entiteta u dječjoj populaciji doseže do 6,2%, dok je kod odraslih niža (*Liberal et al. 2013*).

Dijagnoza. Za razliku od AIH na nativnoj jetri, pAIH se ne može dijagnosticirati na temelju bodovnih kriterija (Tablica 3.). Hipergamaglobulinemija može biti znak

posttransplantacijske infekcije ili odbacivanja organa, a ne pAIH. Povišen titar autoantitijela može biti indikativan, ali je često limitiran i suprimiran imunosupresivnom terapijom. Zbog navedenih razloga, histološki nalaz (infiltracija mononuklearima, plazma stanicama i *piecemeal* nekroza, Slika 9.) ostaje glavna dijagnostička metoda, iako diferencijalno dijagnostički treba uzeti u obzir virusni hepatitis ili stanično odbacivanje presatka.



Slika 9. Ponaljavjući autoimuni hepatitis nakon TJ. (HE, 60X) Vidljive plazma stanice. (Ljubaznošću doc.dr.sc. Škrtić A, KB Merkur, Zagreb, PHD#1974-13)

Rizični čimbenici za povratak AIH. Rizični faktori nisu sa sigurnošću definirani, ali u studijama se ističe kako je kod prisutnosti HLA-DR3 ili HLA-DR4 haplotipa u primatelja primijećen povećan rizik za razvoj pAIH. Postojanje izrazito aktivne nekrotizirajuće upale na nativnoj jetri također može biti prediktor povratka AIH. (*Liberal et al. 2013*) Pokazalo se da je manja vjerojatnost vraćanja AIH kod pacijenata transplantiranih zbog akutnog fulminantnog jetrenog zatajenja u odnosu na one koji su bili u završnom stadiju kronične jetrene bolesti. Vjerojatno je razlog tome razvijena rezistencija na imunosupresivnu terapiju uslijed dugotrajnog liječenje kroničnog AIH na nativnoj jetri (*Reich et al. 2000*).

Identificirani su i neki mogući faktori rizika za nastanak dAIH poput prisutnosti već navedenih HLA-DR3 ili HLA-DR4 haplotipa, zatim postojanje epizoda akutnog staničnog odbacivanja presatka, donor ženskog spola ili starije životne dobi, te terapija takrolimusom i imunosupresija ovisna o steroidima (*Liberal et al. 2013*).

Terapija. Pacijenti koji su transplantirani zbog AIH teže mogu smanjiti dozu kortikosteroidne imunosupresije u posttransplantacijskom periodu, a da ne dođu u povećan rizik za razvoj pAIH. U trenutku postavljanja dijagnoze u terapiju treba vratiti (ili povišiti postojeću dozu) kortikosteroida, te dodati azatioprin (*Liberal et al. 2013*). Općenito, dugoročno se smatra dobrom terapija prednizolonom 5-7,5mg/d uz obaveznu prevenciju osteoporoze i ostalu imunosupresivnu terapiju (*Neuberger 2012*).

Pacijenti s razvijenim dAIH-om ne reagiraju dobro na standardnu posttransplantacijsku terapiju, međutim dodatak prednizolona (kod djece u početnoj dozi 1-2mg/kg s postupnim smanjenjem do 5-10mg/d) samog ili u kombinaciji s azatioprinom (1-2mg/kg) ima odličan utjecaj na tijek bolesti i preživljenje (*Liberal et al. 2013*).

7. ZAKLJUČAK

Razvitkom transplantacijske medicine bolesnicima u završnom stadiju autoimune bolesti jetre znatno je produljen životni vijek kao i kvaliteta života. Dakako zbog osnovne prirode bolesti u toj skupini bolesnika nakon transplantacije, jedan od potencijalnih dugoročnih problema predstavlja povratak osnovne bolesti u donorsku jetru.

Sve autoimune bolesti jetre mogu se s većom ili manjom učestalošću javiti ponovno u donorskoj jetri. Dosadašnji podaci ukazuju da PBC ima incidenciju recidiva od 10 do 40%, PSC od 10 do 27%, a AIH u otprilike 25% slučajeva. Povratak bolesti karateriziran je sličnim simptomima i kliničkom slikom kao i u nativnoj jetri, međutim često ubrzanijeg tijeka. Na sreću, taj povratak nije u većoj mjeri odgovoran za gubitak organa u odnosu na druge posttransplantacijske komplikacije te iznosi 8,4% za pPSC, 6,2% za pAIH i 1,3% za pPBC.

Do danas identificirali su se neki od faktora rizika za povrat bolesti nakon TJ; primjena takrolimusa kod pPBC, bolest kolona, prisutnost HLA-DRB1*08 primatelja, kao i spolna nepodudarnost donora i primatelja kod pPSC. Postojanje HLA-DR3 odnosno HLA-DR4 haplotipa kod primatelja i prebrzo snižavanje doze kortikosteroida nakon TJ u pozitivnoj je korelaciji s pojavom pAIH.

Prema dosadašnjim preporukama liječenje autoimune bolesti na transplantiranoj jetri ne razlikuje se bitnije od liječenja iste bolesti na nativnoj jetri. Terapija pPBC uključuje primjenu UDCA-e u dozi 10-15mg/kg, dok primjena UDCA-e kod pPSC nije generalno prihvaćena, osim u pacijenata s pridruženim kolitisom radi potencijalnog protektivnog učinka na razvoj kolorektalnog karcinoma. Liječenje pAIH uključuje dugoročno održavanje kortikosteroidne imunosupresijske terapije prednizolonom 5-10mg/d u posttransplantacijskom razdoblju.

Danas još nije utvrđena adekvatna preventivna strategija kojom bi se spriječio ili usporio povratak autoimune bolesti nakon trasplantacije jetre. S obzirom na nedovoljno razjašnjenu prirodu posttransplantacijskih autoimunih bolesti potrebna su daljnja istraživanja kojima će se razjasniti patofiziologija kao i rizični čimbenici, te time poboljšati prevencija, ali i učinkovitost terapije u cilju poboljšanja ishoda nakon transplantacije.

8. ZAHVALE

Najljepše zahvaljujem svojoj mentorici doc.dr.sc. Anni Mrzljak, dr.med. na svim savjetima, smjernicama i sugestijama, te uloženom trudu i vremenu koje mi je posvetila tijekom izrade ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem također i doc.dr.sc. Aniti Škrtić na nesebično ustupljenim slikama patoloških preparata, te dr. Matku Kalcu na pomoći oko literature.

9. LITERATURA

1. Bangarulingam SY, Gossard AA, Peterson BT (2009) Complications of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 104:855
2. Beuers U (2012) Cholestatic and autoimmune liver disease. Editors: Clavien PA, Trotter JF; Medical care of the liver transplant patient. Wiley-Blackwell p110-120
3. Chapman R, Fevery J, Kalloo A, Nagorney DM, Boberg KM, Shneider B, Gores GJ; American Association for the Study of Liver Disease (2010) Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 51:660-678
4. Charatchoenwittaya P, Pimentel S, Talwalkar JA, Enders FT, Lindor KD, Krom RA, Wiesner RH (2007) Long-term survival and impact of ursodeoxycholic acid treatment for recurrent primary biliary cirrhosis after liver transplantation. *Liver Transpl* 13:1236-1245
5. Coilly A, Samuel D (2012) Selection and evaluation of the recipient (including retransplantation). Editors: Clavien PA, Trotter JF; Medical care of the liver transplant patient. Wiley-Blackwell p3-12
6. Dave M, Elmunzer BJ, Dwamena BA, Higgins PD (2010) Primary sclerosing cholangitis: meta-analysis of diagnostic performance of MR cholangiopancreatography. *Radiology* 256:387
7. Duclos-Vallée JC, Sebagh M (2011) Recurrence of autoimmune disease, primary sclerosing cholangitis, primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis after liver transplantation. Editors: Gines P, Forns X, Abraldes JG, Fernandez J, Bataller R, Rodes J, Arroyo V; Therapy in liver diseases. Elsevier Doyma, Barcelona p353-361
8. El-Masry M, Gilbert CP and Saab S (2011) Recurrence of non-viral liver disease after orthotopic liver transplantation. *Liver Int* 31(3):291-302
9. European Association for the Study of the Liver (2009) EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 51:237-67
10. Fosby B, Karlsen TH, Melum E (2012) Recurrence and rejection in liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol* 18(1):1-15

11. Gašparov S, Dominis M, Damjanov I (2011) Bolesti jetre i bilijarnog sustava. Urednici: Damjanov I, Jukić S, Nola M; Patologija. Zagreb, Medicinska naklada str. 592-596
12. Hirschfield GM, Karlsen TH, Lindor KD, Adams DH (2013), Primary sclerosing cholangitis. *Lancet* 382:1587-99
13. Hrstić I (2008) Autoimunosne bolesti jetre. Urednici: Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B; Interna medicina. Zagreb, Naklada Ljevak, str. 854-863
14. Hrstić I, Brinar M, Ostojić R (2006) Autoimune bolesti jetre. *Medicus*;15(1):131-136
15. Hrstić I, Ostojić R (2008) Transplantacija u gastroenterologiji. Urednici: Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B; Interna medicina. Zagreb, Naklada Ljevak, str. 904-906
16. Jones DE (2003) Pathogenesis of primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 39:639
17. Kaplan MM, Gershwin ME (2005) Primary biliary cirrhosis. *N Eng J Med* 353(12):1261
18. Karlsen TH, Boberg KM (2013) Update on primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 59:571-582
19. Kim WR, Lindor KD, Locke GR, Therneau TM, Homburger HA, Batts KP, Yawn BP, Petz JL, Melton LJ, Dickson ER (2000) Epidemiology and natural history of primary biliary cirrhosis in a US community. *Gastroenterology* 119(6):1631
20. Krawitt EL (2006) Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* 354:54
21. Liberal R, Zen Y, Mieli-Vergani G, Vergani D (2013) Liver transplantation and autoimmune liver diseases. *Liver Transpl* 19(10):1065-77
22. Lindor KD, Gershwin E, Poupon R, Kaplan M, Bergasa NV, Heathcote J (2009) AASLD Practice guidelines Primary Biliary Cirrhosis. *Hepatology* 50(1)
23. Lohse AW, Mieli-Vergani G (2010) Autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 55(1):171-82
24. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D, Vierling J (2010) Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 51(6):2193-2213
25. Manzarebitia C, Arvelakis A (2012) <http://emedicine.medscape.com/article/431783-overview#a03>

26. Neuberger J (2012) Recurrence of the original disease. Editors: Clavien PA, Trotter JF; Medical care of the liver transplant patient. Wiley-Blackwell p372-376
27. Ngu JH, Bechly K, Chapman BA, Burt MJ, Barclay ML, Gearry RB, Stedman CA (2010) Population-based epidemiology study of autoimmune hepatitis: a disease of older women? *J Gastroenterol Hepatol* 25(10):1681-6
28. Olsson R, Danielsson A, Järnerot G, Lindström E, Lööf L, Rolny P, Ryden BO, Tysk C, Wallerstedt S (1991) Prevalence of primary sclerosing cholangitis in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 100:1319
29. Poupon R (2010) Primary biliary cirrhosis: a 2010 update. *J Hepatol* 52:745
30. Razumilava N, Gores GJ, Lindor KD (2011) Cancer Surveillance in Patients with Primary Sclerosing Cholangitis. *Hepatology* 54(5):1842-1852
31. Reich DJ, Fiel I, Guarrera JV, Emre S, Guy SR, Schwartz ME, et al. (2000) Liver transplantation for autoimmune hepatitis. *Hepatology* 32(1):693-700
32. Silveira MG (2013) Overlap Syndromes of Autoimmune Liver Disease. *J Clin Cell Immunol* 4:4
33. Silveira MG, Lindor KD (2008) Primary sclerosing cholangitis. *Can J Gastroenterol* 22(8):689-698
34. Van de Water J, Cooper A, Surh CD, Coppel R, Danner D, Ansari A, Dickson R, Gershwin ME (1989) Detection of autoantibodies to recombinant mitochondrial protein in patients with primary biliary cirrhosis. *N Eng J Med* 320(21):1377
35. Van Miligen de Wit AW, Van Deventer SJ, Tytgat GN (1995) Immunogenetic aspects of primary sclerosing cholangitis; implications for therapeutic strategies. *Am J Gastroenterol* 90:893
36. Woolf GM, Vierling JM (1993) Disappearing intrahepatic bile ducts: the syndromes and their mechanisms. *Semin Liver Dis* 13:261

10. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 25.4.1989. u Zagrebu gdje sam završila osnovnu školu. Maturirala sam 2008. u zagrebačkoj XVI. gimnaziji po jezičnom usmjerenju, te iste godine upisujem Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu kao redovna studentica. Demonstratorica sam na Katedri za patologiju u akademskim godinama 2011./2012. i 2012./2013., te na Katedri za internu medicinu u KB Merkur 2012./2013. (voditelj prof.dr.sc. Vesna Čolić-Cvrlje) i 2013./2014. (voditelj doc.dr.sc. Anna Mrzljak).

Paralelno s osnovnoškolskim i gimnazijskim obrazovanjem 1998. upisujem osnovnu, te 2006. završavam srednju Školu suvremenog plesa Ane Maletić, smjer plesač i koreograf suvremenog plesa. Dobitnica sam prve nagrade na 46. državnom natjecanju učenika i studenata glazbe i plesa. Od 2007. do danas radim u Plesnom centru Puls kao plesni pedagog ritmike i plesa.

Aktivno se služim engleskim i njemačkim jezikom.

